

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :  
(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

**2 244 541**

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 73 28418**

(54) Nouveaux dérivés inhibiteurs de lipase utiles dans le traitement de l'acné.

(51) Classification internationale (Int. Cl.<sup>2</sup>). A 61 K 37/64; C 07 D 453/04//C 07 C 101/22, 103/50.

(22) Date de dépôt ..... 1er août 1973, à 9 h.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 16 du 18-4-1975.

(71) Déposant : PIERRE FABRE S.A., résidant en France.

(72) Invention de : Lucien Dussourd D'Hinterland, Henri Cousse et Gérard Normier.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Jean-Pierre Doat.

L'invention, réalisée au Centre de Recherche PIERRE FABRE, concerne de nouveaux composés chimiques utiles notamment dans la prévention et le traitement de l'acné.

Le rôle de la flore microbienne dans le développement de l'acné a été confirmé 5 par de nombreux auteurs.

Les études pratiquées sur la flore de la peau et des comédoncs montrent la présence d'une flore aérobie essentiellement formée de bactéries Gram-positives et une flore anaérobie dont l'élément principal est constitué par les Corynebactérium. Ces espèces et leur localisation sont maintenant bien étudiés 10 (IMAMURA et Coll., 1969 ; IZUMI et Coll., 1970 ; MARPLES, 1969 ; MARPLES et Coll., 1971 ; MONTES et WILBORN, 1970 ; PILLSBURY et REBELL, 1952).

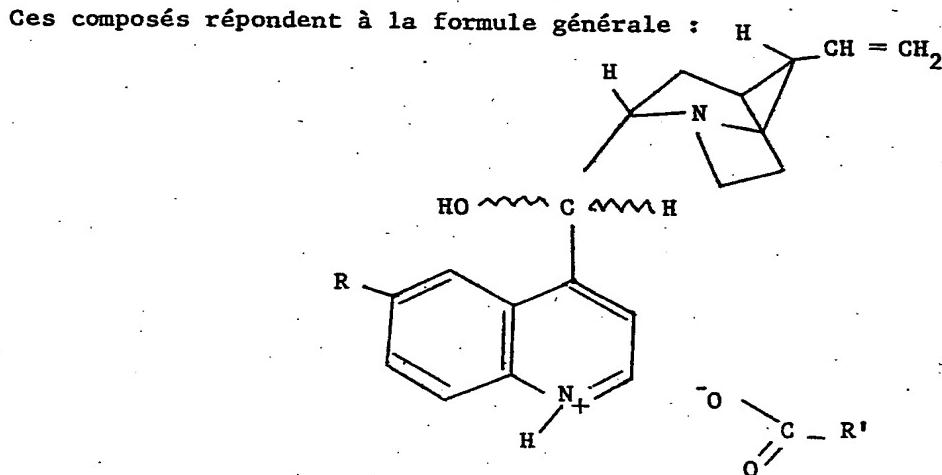
Leur rôle pathogène, au sens habituel, ne semble pas pouvoir être retenu sauf dans des complications particulières ; leur intervention dans l'acné vulgaire se ferait surtout par l'intermédiaire de leurs propriétés estérasiques. En effet 15 le Corynebactérium acnès et les staphylocoques aérobies et anaérobies possèdent des propriétés lipasiques très prononcées qui en font les agents de la libération des acides gras libres dans les comédoncs et à la surface de la peau. Ces propriétés lipasiques ont été bien étudiées *in vitro* et s'étendent à de nombreux triglycérides du sébum (FREINKEL, 1968 ; HOLT, 1971, REISNER et Coll., 1968 ;

20 REISNER et PUHVEL, 1969).

Les acides gras ainsi libérés participent aux phénomènes inflammatoires qui prennent une importance particulière puisqu'ils conduisent aux lésions complexes accompagnant les crises d'acné.

Les Corynebactérium acnès secrètent en fait plusieurs enzymes à action estérasique, qui sont des phospholipases. 25

L'objet de l'invention concerne de nouveaux composés chimiques susceptibles de neutraliser par inhibition compétitive l'action des phospholipases, par effet de blocage des sites actifs de ces enzymes.



R = hydrogène, méthoxy, alcoxy

R'COOH représente les acides organiques tels que : glutamique, aspartique, pyrrolidone carboxylique, les acyl glutamiques et aspartiques, N acétyl cystéine, N acétyl méthionine, N acétyl cystine, les 5 N acyl cystéine et méthionine.

Ils peuvent être préparés selon le procédé suivant : Une mole d'acide et une mole de cinchonidine par exemple sont maintenus sous agitation, à température ambiante dans 250 cm<sup>3</sup> d'eau, jusqu'à dissolution totale. La solution ainsi obtenue est filtrée, l'eau est ensuite évaporée sous léger 10 vide jusqu'à siccité. Le résidu est repris dans 4 fois son poids d'acétone, les cristaux ainsi obtenus sont essorés, lavés à l'acétone et séchés sous vide en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. L'éthanol peut aussi être utilisé comme solvant de cristallisation. Parmi les composés obtenus, il est possible de citer à titre d'exemples non limitatifs :

#### 15 (L) PYRROLIDONE CARBOXYLATE DE CINCHONIDINE

Formule brute : C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Masse : 423

Point de fusion : 182°

Pouvoir rotatoire à 2% dans l'éthanol [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -94,2°

20 Rendement : 85%

Spectre infra-rouge : bandes de salification de 2300 à 3400 cm<sup>-1</sup>  
bandes d'absorption  $\text{C}=\text{O}$  à 1675 et 1590 cm<sup>-1</sup>

Caractères de solubilité : très soluble dans l'eau et l'éthanol

#### (L) GLUTAMATE DE CINCHONIDINE

25 Formule brute : C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

Masse : 441,5

Point de fusion : 155° C

Pouvoir rotatoire à 2% dans l'eau [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -92,3°

Rendement : 95 %

30 Spectre infra-rouge : large bande de salification de 2300 à 3400 cm<sup>-1</sup>  
bande d'absorption  $\text{C}=\text{O}$  centrée à 1600 cm<sup>-1</sup>

Caractères de solubilité : insoluble dans l'éthanol, la méthyl pyrrolidone ; soluble à 15 % dans l'eau.

(L) ASPARTATE DE CINCHONIDINE

Formule brute :  $C_{23} H_{29} N_3 O_5$

Masse : 427,5

Point de fusion : 175°C

5 Pouvoir rotatoire à 2% dans l'eau :  $[\alpha]_D^{20} = -99,6^\circ$

Rendement : 90 %

Spectre infra-rouge : bandes de salification de 2500 à 3400  $\text{cm}^{-1}$

absorption  $\text{C=O}$  centrée à 1600  $\text{cm}^{-1}$

10 Caractères de solubilité : soluble à 15 % dans l'eau ; insoluble dans l'éthanol et la méthyl pyrrolidone.

(L) N-ACETYL GLUTAMATE DE CINCHONIDINE

Formule brute :  $C_{26} H_{33} N_3 O_6$

Masse : 483,6

Point de fusion : 115°C

15 Pouvoir rotatoire à 2% dans l'éthanol :  $[\alpha]_D^{20} = -79,5^\circ$

Rendement : 87 %

Spectre infra-rouge : bandes de salification avec 2 maxima centrées respectivement à 2550 et 3250  $\text{cm}^{-1}$

Absorptions  $\text{C=O}$  à 1600 et 1720  $\text{cm}^{-1}$

20 Caractères de solubilité : très soluble dans l'eau, l'éthanol et la méthyl pyrrolidone.

(L) PYRROLIDONE CARBOXYLATE DE QUININE

Formule brute :  $C_{25} H_{31} N_3 O_5$

Masse : 453,5

25 Point de fusion : environ 213°C

Pouvoir rotatoire à 2% dans l'eau :  $[\alpha]_D^{20} = -130^\circ$

Rendement : 92 %

Bandes de salification intense à  $\text{C=O}$  = 3240  $\text{cm}^{-1}$   
faible à  $\text{C=O}$  = 2550  $\text{cm}^{-1}$

30  $\text{B}_3$  CH à 2940  $\text{cm}^{-1}$

$\text{B}_3$   $\text{C=O}$  à 1590 et 1670  $\text{cm}^{-1}$

Caractères de solubilité : Soluble à 30 % dans l'eau, à 2,5% dans l'éthanol et à 2% dans la méthyl pyrrolidone.

## (L) GLUTAMATE DE QUININE

Formule brute : C<sub>25</sub> H<sub>33</sub> O<sub>6</sub> N<sub>3</sub>

Masse : 471,5

Point de fusion : 172°

5 Rendement : 80%

Caractères de solubilité : soluble à 15 % dans l'eau,  
insoluble

## (L) ASPARTATE DE QUININE

Formule brute : C<sub>24</sub> H<sub>31</sub> O<sub>6</sub> N<sub>3</sub>

10 Masse : 457,5

Point de fusion : 178°

Rendement : 85 %

Caractères de solubilité : Soluble à 10 % dans l'eau, insoluble dans  
l'éthanol et la méthyl pyrrolidone.

## 15 (L) PYRROLIDONE CARBOXYLATE DE CINCHONINE

Formule brute : C<sub>24</sub> H<sub>29</sub> O<sub>4</sub> N<sub>3</sub>

Masse : 423,5

Point de fusion : 125°

Rendement : 92 %

20 Caractères de solubilité : très soluble dans l'eau, l'éthanol et la  
méthyl pyrrolidone.

## (L) ASPARTATE DE CINCHONINE

Formule brute : C<sub>23</sub> H<sub>29</sub> O<sub>5</sub> N<sub>3</sub>

Masse : 427,5

25 Point de fusion : 264°

Rendement : 90 %

Caractères de solubilité : insoluble dans l'eau, l'éthanol et la méthyl  
pyrrolidone.

## (L) PYRROLIDONE CARBOXYLATE DE QUINIDINE

30 Formule brute : C<sub>25</sub> H<sub>31</sub> N<sub>3</sub> O<sub>5</sub>

Masse : 453,5

Point de fusion : environ 128°

Pouvoir rotatoire à 2% dans l'eau :  $[\alpha]_D^{20} = + 153^\circ$

Caractères de solubilité : très soluble dans l'eau, l'éthanol et la méthyl pyrrolidone.

#### (L) GLUTAMATE DE QUINIDINE

5 Formule brute : C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

Masse : 471,5

Point de fusion : voisin de 140°

Pouvoir rotatoire à 2% dans l'eau :  $[\alpha]_D^{20} = + 150^\circ$

10 Caractères de solubilité : soluble dans l'eau, insoluble dans l'éthanol et la méthyl pyrrolidone.

Les résultats analytiques sont conformes aux normes traditionnellement exigées.

Ont été obtenus également les dérivés suivants :

- (L) N-acétyl cystéinate de quinine
- (L) N-acétyl aspartate de quinine
- 15 - (L) Glutamate de quinidine
- (L) N-acétyl méthioninate de quinidine
- (L) aspartate de quinidine
- (L) N-acétyl aspartate de quinidine
- (L) N-acétyl glutamate de quinidine
- 20 - (L) Glutamate de cinchonine

L'étude de l'inhibition de la lipase de *Corynèbactérium acnès* par ces différents produits a été réalisée sur une préparation de lipase isolée à partir de cultures de *Corynèbactérium acnès* en milieu EUGON.

Le pouvoir inhibiteur de ces produits a été déterminé par titration potentimétrique de la lipase agissant sur un substrat émulsifié à base de tributyrine. (Substrat pour lequel l'enzyme présente la plus grande affinité). L'activité enzymatique étant mesurée en présence de quantités croissantes d'inhibiteurs pour un rapport enzyme-substrat invariable.

Dans ces conditions, tous les produits étudiés ont eu un comportement similaire : 30 l'inhibition est proportionnelle à la quantité d'inhibiteur présente.

Pour un rapport inhibiteur-enzyme de 20% le pourcentage d'inhibition obtenu a été de 65 %.

Pour un rapport inhibiteur-enzyme de 10% ce pourcentage a été de l'ordre de 50 %.

La tolérance a été recherchée pour chaque dérivé sur cinq cobayes albinos adultes, l'application de produit sur le flanc préalablement tondu, trois fois par semaine pendant 2 semaines ne provoque aucune réaction cutanée appréciable.

La tolérance oculaire a été effectuée sur des lapins albinos et sur des souris.

- 5 Après instillation dans le sac conjonctival de 2 gouttes de solutions (concentration variant de 2 à 5 %), on observe le comportement de l'animal pendant 3 minutes.

Pour tous les composés testés, aucune différence n'a été observée avec un lot d'animaux témoins.

- 10 Les tests intradermiques ont été effectués par injection de 0,1 ml de solution à 2%, les injections sont répétées tous les jours sur les flancs de cobayes tondues.

Après deux semaines de repos une injection semblable est faite au-dessus de la zone des injections précédentes : on compare la hauteur, le diamètre et la

- 15 couleur des réactions.

Toutes les observations effectuées montrent qu'il n'y a ni irritation primaire ni phénomène de sensibilisation.

Les études de la sensibilisation cutanée, de la tolérance oculaire et des tests intradermiques ont permis d'objectiver la bonne tolérance de ces produits.

- 20 La non-agressivité cutanée a pu permettre de tester ces produits sur des volontaires, selon la technique dite en double aveugle.

Les meilleurs résultats ont été obtenus dans le traitement de l'acné et du pytiriasis capitis.

- Le traitement a consisté en application renouvelée de lotion contenant 2% de  
25 principe actif.

Les dérivés de la quinine se sont avérés plus actifs ; dans le cas de séborrhées grasses le cystéinate de quinine a été jugé le plus favorable.

- A titre d'exemples non limitatifs sont données les formules de compositions cosmétologiques conformes à l'invention et contenant l'un des dérivés représentés dans la formule générale, seul ou associé à d'autres principes actifs :

-Crème anti-séborrhéique

Acétyl (L) Cystéinate de quinine	2 %
Pantothénate de calcium	3 %
Acide salycilique	1 %
35 . Excipient	q.s.p. 100 g

-Crème anti-acné

Pyrrolidone carboxylate de quinine	1,5 %
p-amino phénol sulfonyl acétamide	10 %
Vitamine B 6	1 %
40 . Excipient	q.s.p. 100 g

Shampooing

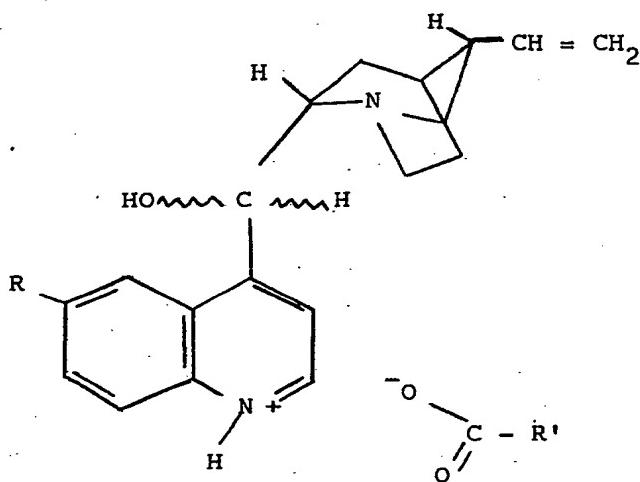
	Pyrrolidone carboxylate de cinchonidine	2 %
	Acide sorbique	0,2 %
	Phospholipides végétaux	0,3 %
5	Excipient	q.s.p. 100 ml

Lotion anti-pelliculaire

	(L) Aspartate de quinidine	1%
	Résorcine	0,2 %
	Extrait placentaire	0,001 %
10	Excipient	q.s.p. 100 ml

REVENDICATIONS

1) Nouveaux composés chimiques ayant pour formule générale :



R = hydrogène, méthoxy, alcoxy

R'COOH représente les acides organiques tels que ;

glutamiques, aspartiques, pyrrolidone carboxylique, les acyl glutamiques  
5 et aspartiques, N acétyl cystéine, N acétyl méthionine, N acétyl cystine,  
les N acyl cystéine et méthionine, à l'exception du (L) glutamate de  
quinine et du (L) aspartate de quinine.

2) A titre de médicaments nouveaux utiles notamment dans le traitement  
de l'acné, les produits faisant l'objet de la revendication 1.

10 3) Les compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles contien-  
nent au moins un composé selon l'une des revendications 1 et 2.

4) Les compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles contien-  
nent comme principes actifs au moins un composé choisi parmi :

- (L) Pyrrolidone carboxylate de cinchonidine

15 - (L) glutamate de cinchonidine

- (L) aspartate de cinchonidine

- (L) N-acétyl glutamate de cinchonidine

- (L) pyrrolidone carboxylate de quinine

- (L) pyrrolidone carboxylate de cinchonine

20 - (L) aspartate de cinchonine

- (L) pyrrolidone carboxylate de quinidine

- (L) glutamate de quinidine

5) L'application en cosmétologie des produits objets de la revendication  
1. notamment dans les cas de séborrhée.

6) Les compositions cosmétologiques contenant les produits objets de la revendication 1, seuls ou associés à d'autres principes actifs.